

**285. Walter Krabbe: Synthese von Isochinolin-Derivaten.**

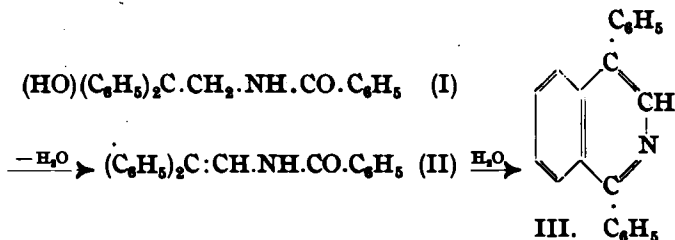
[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Berlin-Charlottenburg.]

(Eingegangen am 27. Mai 1936.)

Bei dem Versuch, einige bestimmte substituierte Vinylamine darzustellen, wurde nebenher eine Substanz isoliert, die auf Grund ihrer Zusammensetzung, ihrer Eigenschaften wie auch ihrer Synthese als eines der bisher nicht dargestellten Diphenyl-isochinoline betrachtet werden muß: das 1.4-Diphenyl-isochinolin.

Den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildete das Aminomethyl-diphenyl-carbinol, das schon Paal und Weidenkaff<sup>1)</sup> aus Phenylmagnesiumbromid und Glykokoll-ester dargestellt haben. Aus diesem Carbinol sollte nun 1 Mol. Wasser abgespalten werden, um so vielleicht das  $\beta$ ,  $\beta$ -Diphenylvinyl-amin zu erhalten. Auch Paal und Weidenkaff haben schon beobachtet, daß aus dem Carbinol bei der Destillation Wasser abgespalten werden kann; sie haben anscheinend diese Reaktion nicht weiter verfolgt. Die Wasserabspaltung läßt sich am besten mit Phosphorpenoxyd in siedendem Benzol ausführen. Der Phosphorpenoxyd-Niederschlag ergab nach der Zersetzung mit Sodalösung jedoch nicht das erwartete  $\beta$ ,  $\beta$ -Diphenylvinyl-amin, sondern das unter gleichzeitiger Abspaltung von 1 Mol. Ammoniak und Zusammentritt zweier Mol. entstandene Bis-(1.1-diphenyl-vinyl)-amin. Dieser Körper ist auf anderem Wege von P. Lipp<sup>2)</sup> durch Reduktion von 1.1-Diphenyl-2-nitro-äthylen dargestellt worden. Das  $\beta$ ,  $\beta$ -Diphenylvinylamin ist offenbar nicht existenzfähig, sondern schließt sich dort, wo seine Bildung zu erwarten ist, mit einem zweiten Mol. unter gleichzeitiger Abgabe eines Mol. Ammoniak zusammen. Die Angaben von P. Lipp über die Eigenschaften dieses Körpers konnten vollkommen bestätigt werden.

An Stelle des Aminomethyl-diphenyl-carbinols wurde nun das Benzoylaminomethyl-diphenyl-carbinol auf seine Fähigkeit zur Wasserabspaltung untersucht. Dieser Körper ist bereits von K. Thomas und Bettzieche<sup>3)</sup> in analoger Weise aus Phenylmagnesiumbromid und Hippursäure-ester dargestellt worden. Der Versuch wurde wie zuvor mit Phosphorpenoxyd in siedender Benzol-Lösung ausgeführt. Bei sorgfältiger Aufarbeitung zeigte sich, daß 2 Substanzen entstanden waren. Die eine davon fand sich nach beendetem Versuch in der Benzol-Lösung. Die Analyse ergab, daß sie 1 Mol. Wasser weniger enthielt, als das Ausgangsmaterial. Die andere Substanz war im Phosphorpenoxyd-Niederschlag enthalten, aus dem sie erst durch alkalische Zersetzung in Freiheit gesetzt werden konnte. Sie enthielt 2 Mol. Wasser weniger als das Ausgangsmaterial. Nach diesen Analysen sowie entsprechenden Molekulargewichtsbestimmungen war es wahrscheinlich, daß die Wasserabspaltung folgenden Verlauf genommen hatte:



1) B. 88, 1688 [1905].

2) A. 449, 15.

3) Ztschr. physiol. Chem. 140, 290.

Der Reaktionsverlauf konnte experimentell bestätigt werden. So erklärte sich auch ganz einfach, warum der eine Körper in der Benzol-Lösung, der andere im Phosphorpentoxyd-Niederschlag zu finden war. Das durch den Ringschluß gebildete Isochinolin-Derivat hat basische Eigenschaften und ist deswegen zur Salzbildung mit der Phosphorsäure befähigt, das Vinylamin-Derivat hat neutralen Charakter und verbleibt deswegen in der neutralen Lösung. Das Mengenverhältnis, in dem die beiden Substanzen entstehen, hängt nur ab von der angewandten Menge Phosphorpentoxyd sowie der Reaktionsdauer. Werden beide Faktoren reichlich bemessen, so werden restlos beide Moleküle Wasser abgespalten, und es entsteht nur das Isochinolin-Derivat, während die Benzol-Lösung nichts enthält. Ist dagegen z. B. die Menge des Phosphorpentoxyds zu gering gewesen, so bleibt die Reaktion z. Tl. auf der Vinylamin-Stufe stehen. Das Vinylamin-Derivat läßt sich dann mit neuem Pentoxyd restlos in das Isochinolin-Derivat überführen.

Außer Phosphorpentoxyd ist an brauchbaren Wasserabspaltungsmitteln nur Grignard-Reagens aufgefunden worden. Hiermit ist es jedoch selbst bei Temperaturen, die nahe der Zersetzung liegen, nicht möglich, bis zur Isochinolin-Stufe zu gelangen. Die Reaktion bleibt vielmehr beim Vinylamin-Derivat stehen.

Um nachzuweisen, daß tatsächlich 1.4-Diphenyl-isochinolin vorlag, wurde die gleiche Substanz nach einem anderen bekannten und übersichtlichen Verfahren dargestellt. Es wurde dazu die von Bischler und Napieralski<sup>4)</sup> angegebene Methode benutzt, Acyl-Derivaten des  $\beta$ -Phenyläthyl-amins Wasser zu entziehen. Das dazu erforderliche Ausgangsmaterial kann leicht aus  $\beta$ ,  $\beta$ -Diphenyläthyl-amin mittels Benzoylchlorids gewonnen werden. Dieses Benzoyl-Produkt ist von H. Rupe und Gisiger<sup>5)</sup> und später von I. Lévy und Gallais<sup>6)</sup> dargestellt worden. Es schmilzt bei 144° und nicht, wie Rupe und Gisiger angeben, bei 123°. Die Kondensation wurde mit Phosphorpentoxyd durchgeführt. Die Analyse des bei der Zersetzung des Pentoxyd-Niederschlages erhaltenen Körpers stimmte auf das erwartete Dihydro-Produkt. Die Dehydrierung wurde nach dem bewährten Verfahren von E. Späth<sup>7)</sup> mit Palladium-Mohr vorgenommen. Die so erhaltene Substanz erwies sich auf Grund des Schmelzpunkts, des Schmelzpunkts ihres Pikrates sowie ihrer Eigenschaften, zu denen auch eine außerordentlich starke violette Fluoreszenz der kristallisierten Verbindung im ultravioletten Licht gehört, als völlig identisch mit dem nach vorher geschildertem Verfahren dargestellten 1.4-Diphenyl-isochinolin. Zur weiteren Sicherstellung dieser Konstitution soll auch noch ein Abbau durchgeführt werden.

Um die Konstitution des bei der Synthese des Diphenyl-isochinolins erhaltenen Zwischenproduktes als Vinylamin-Derivat zu beweisen, wurde es mit Permanganat in saurer Lösung oxydiert. Es wurden 2 Spaltprodukte erhalten. Das eine war Benzophenon, das durch den Schmelzpunkt sowie durch Überführung in das Phenylhydrazon charakterisiert wurde. Das andere konnte noch nicht mit absoluter Sicherheit identifiziert werden. Dem Schmelzpunkt und den Eigenschaften nach dürfte es sich aber sehr wahrscheinlich um Benzamino-formaldehyd handeln.

<sup>4)</sup> B. 26, 1903 [1893].

<sup>5)</sup> Helv. chim. Acta 8, 338.

<sup>6)</sup> Bull. Soc. chim. France [4] 43, 862 (C. 1928 II, 2005).

<sup>7)</sup> z. B. B. 69, 761 [1936].

Das oben beschriebene Verfahren zur Gewinnung des 1,4-Diphenylisochinolins aus Hippursäure-ester hat den Vorzug größter Einfachheit und umgeht die nicht immer einfache Dehydrierung. Es stellt in dieser Form eine Erweiterung der von A. Pictet und Gams<sup>9)</sup> beschriebenen Methode dar, nach der acylierte Amino-carbinole zu nichthydrierten Isochinolin-Derivaten kondensiert werden. Ich beabsichtige, weitere Anwendungsmöglichkeiten der beschriebenen Synthese zur Gewinnung von Isochinolin-Derivaten eingehend zu untersuchen.

### Beschreibung der Versuche.

#### *N*-Benzoyl- $\beta$ , $\beta$ -diphenylvinyl-amin (II).

0.3 g Benzoylaminomethyl-diphenyl-carbinol (I) wurden mit einigen ccm Äther angerührt. Dazu wird eine aus 1 g Brom-benzol und 0.16 g Magnesium bereitete, filtrierte Grignard-Lösung gegeben. Nach 3-stdg. Stehenlassen bei 20° wird der mit einer Capillare versehene Kolben im Paraffinbad unter Verdampfen des Äthers langsam auf 200—205° erhitzt. Diese Temperatur wird 15 Min. eingehalten. Nach dem Erkalten wird die blasige, schwach gelbliche Schmelze mit Äther übergossen und mit verd. Schwefelsäure zersetzt. Die Äther-Lösung wird nach dem Trocknen mit Natriumsulfat mit Petroläther (Sdp. 30—50°) gefällt. Die Substanz bildet aus Äthylalkohol schöne Krystalle. Der Schmelzpunkt war auch nach vielmalem Umkrystallisieren aus Alkohol bzw. Ligroin nicht ganz scharf. Er lag zwischen 132—134°. Ausbeute an reiner Substanz 0.17 g. Sie zeigt im ultravioletten Licht starke, hellblaue Fluorescenz; sie entfärbt Permanganat in der Kälte nicht und addiert kein Brom.

5.101 mg Sbst.: 15.720 mg CO<sub>2</sub>, 2.620 mg H<sub>2</sub>O. — 3.429 mg Sbst.: 0.147 ccm N<sup>o</sup> (25°, 757 mm). — 0.223 mg Sbst. in 3.480 mg Campher:  $\Delta = 9.8^\circ$ ; 0.228 mg Sbst. in 3.000 mg Campher:  $\Delta = 11.5^\circ$ .

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ON. Ber. C 84.24, H 5.73, N 4.68, Mol.-Gew. 299.

Gef. „ 84.05, „ 5.75, „ 4.89, „ „ 261, 264.

#### 1,4-Diphenylisochinolin (III).

0.1 g Benzoyl-diphenyl-vinyl-amin (II) wird in 20 ccm Toluol gelöst. Es werden 1.5 g Phosphorpentoxyd zugegeben, welches sich beim Umschütteln kräftig gelb-braun färbt. Man erhitzt im Paraffinbade unter Rückfluß 1 Stde. zum kräftigen Sieden des Toluols. Dann wird der Niederschlag gründlich durchgerührt und der Kolbeninhalt nach Zugabe von 1 g frischem Pentoxyd weitere 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Toluol-Lösung wird dekantiert und der Niederschlag mehrmals mit trockenem Äther nachgewaschen. Wenn die Wasserabspaltung vollständig war, so enthält die Toluol-Lösung nichts; andernfalls enthält sie quantitativ das unveränderte Ausgangsmaterial. — Der Phosphorpentoxyd-Niederschlag wird mit Äther überschichtet und unter Eiskühlung mit kalt gesättigter Soda-lösung versetzt. Die Zersetzung wird zum Schluß durch Zusatz von Natron-lauge bis zur deutlich alkalischen Reaktion vervollständigt. Die äther. Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wird aus Methylalkohol so oft umkrystallisiert bis er den Schmp.

<sup>9)</sup> B. 43, 2384 [1910].

132.5° zeigt. Die Krystalle setzen sich an der Gefäßwand zu halbkugeligen Gebilden zusammen und zeigen im ultravioletten Licht eine außerordentlich starke, violette Fluorescenz. Ausbeute: 0.08 g.

4.967, 4.955 mg Sbst.: 16.415, 16.315 mg CO<sub>2</sub>, 2.530, 2.400 mg H<sub>2</sub>O. — 3.089 mg Sbst.: 0.140 ccm N (24.5°, 743 mm); 3.182 mg Sbst.: 0.137 ccm N (23°, 765 mm). — 0.211 mg Sbst. in 4.040 mg Campher: Δ = 8.7°; 0.318 mg Sbst. in 4.330 mg Campher: Δ = 11.4°; 0.212 mg Sbst. in 4.000 mg Campher: Δ = 8.5°.

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N. Ber. C 89.65, H 5.38, N 4.98, Mol.-Gew. 281.

Gef. „ 90.13, 89.80, „ 5.70, 5.42, „ 5.08, 5.00, „ „ 240, 258, 249.

Pikrat: Aus III und Pikrinsäure in Alkohol. Schmp. 152°.

3.080 mg Sbst.: 0.292 ccm N (23°, 751 mm).

C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 10.98. Gef. N 10.80.

#### 1.4-Diphenyl-3.4-dihydro-isochinolin.

0.2 g benzoilyertes β, β-Diphenyläthyl-amin werden in 30 ccm Toluol gelöst. Nach Zugabe von 3.5 g Phosphorpentoxyd wird im Paraffinbade 25 Min. bis zum kräftigen Sieden des Toluols unter Rückfluß erhitzt. Danach wird gründlich verrührt und nach Zugabe der gleichen Menge Pentoxyd nochmals 25 Min. gekocht. Die warme Toluol-Lösung wird abgossen und der Niederschlag mehrmals mit trockenem Äther gewaschen. Es folgt die Zersetzung durch Alkali (wie im vorigen Versuch). Die getrocknete Äther-Lösung hinterläßt 0.13 g des sofort krystallisierenden Isochinolin-Derivates. Die Substanz kann aus Methylalkohol, evtl. mit Wasserzusatz, umkrystallisiert werden. Schmp. 122°.

5.042 mg Sbst.: 16.320 mg CO<sub>2</sub>, 2.700 mg H<sub>2</sub>O, 0.008 mg Rückstd. — 3.447 mg Sbst.: 0.150 ccm N (24°, 753 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N. Ber. C 88.98, H 6.07, N 4.96.

Gef. „ 88.45, „ 6.00, „ 4.95.

#### Dehydrierung des 1.4-Diphenyl-3.4-dihydro-isochinolins.

0.07 g des Dihydro-Derivates werden mit 0.04 g Pd-Mohr in einem 5 mm weiten Reagensglas im Luftbade 45 Min. auf 230—240° erhitzt. Man hängt das Rohr nur zu etwa  $\frac{1}{3}$  in das mit einem durchlochtem Asbestdeckel abgedeckte Luftbad. Die allmählich hochdestillierende dehydrierte Substanz kondensiert sich im kühleren Teil des Rohres. Nach dem Erkalten wird das Rohr zwischen dem dickflüssigen Destillat und den Palladium-Rückständen durchschnitten. Das Destillat wird durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol gereinigt. Der Schmelzpunkt des Produktes konnte bei mehreren Versuchen nicht über 131° gebracht werden. Gemische dieses Körpers mit dem nach der ersten Methode dargestellten Diphenyl-isochinolin schmolzen zwischen 131—132°, ergaben also keine Depression. — Das mit Pikrinsäure in Alkohol hergestellte Pikrat zeigte den Schmp. 152°.